



Un nuevo estrógeno: estetrol

Profa. Agda. Stephanie Viroga

Resumen

A nivel mundial se ha aprobado un nuevo anticonceptivo oral combinado que utiliza estetrol (E4), un tipo de estrógeno con un perfil farmacológico novedoso y selectivo en diferentes tejidos. Aunque el estetrol fue descubierto en los años 60, su uso como anticonceptivo fue aprobado en 2020 tras estudios que demostraron su eficacia y un perfil de seguridad prometedor, especialmente en cuanto a menor riesgo trombótico y efectos secundarios reducidos. Presenta ventajas farmacocinéticas como alta biodisponibilidad, metabolismo reducido en interacciones y una vida media prolongada que mejora la adherencia. Su control del ciclo menstrual es comparable a otros anticonceptivos combinados. Se requiere vigilancia postcomercialización para confirmar sus ventajas teóricas en la población general.

Palabras claves. Estetrol. Anticonceptivo oral.

Introducción

Las grandes agencias reguladoras de medicamentos han aprobado un nuevo anticonceptivo oral combinado, que cuenta con un nuevo tipo de estrógeno, estetrol. Este nuevo estrógeno podría tener algunas ventajas teóricas sobre los ya comercializados.

A nivel fisiológico existen diferentes estrógenos, que difieren del grupo de hidroxilos que presentan: estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) y estetrol (E4). A nivel farmacológico, existen diferentes presentaciones de estos estrógenos que favorecen su absorción, por ejemplo etinilestradiol (EE) o valerato de estradiol para E2. Del mismo modo sucede con estriol.

Estetrol: ¿un nuevo estrógeno?

Estetrol **no es un nuevo estrógeno**, ya que su descubrimiento fue en los años 60, por el profesor Egon Diczfalusy del instituto Karolinska en Suecia, donde comenzó estudios para valorarlo como biomarcador de bienestar fetal, sin éxito. En los años 2000 se retoma la investigación con esta molécula sintetizada a base de plantas, y en el año 2020 se aprueba su uso en combinación con

progestinas como un anticonceptivo oral. A nivel fisiológico este estrógeno es producido por el hígado fetal mediante la conversión de estriol por alfa hidroxilasa.

La novedad de este estrógeno es que es el primero con actividad selectiva en los tejidos, así activa los receptores alfa estrogénicos en el núcleo e inhibe los alfa estrogénicos en membranas, según el tejido. A nivel de los sistemas nervioso central, óseo y genital se comporta como agonista estrogénico, a nivel mamario como antagonista y con poco efecto estrogénico a nivel hepático y vascular.

En el año 2019 se publicaron 2 estudios fase 3 pivotaes que llevaron a su aprobación para el uso anticonceptivo, en la combinación de 15 mg de E4 (potencia 18 veces más baja que etinilestradiol) combinado con drospirenona 3 mgs, donde mostró un índice de pearl de 1.52 (IC 95% 1.04-2.16) embarazos cada 100 mujeres año, basado en 31 embarazos en 2837 mujeres con 26455 ciclos .

De sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas se desprenden sus potenciales ventajas. Por ahora la mayor parte de estas ventajas son teóricas, con algunas demostradas en estudios fase 2. A nivel de la farmacocinética se destaca una alta biodisponibilidad oral, con un metabolismo hepático solo con glucuronidación, lo que disminuye la posibilidad de interacciones medicamentosas. Se destaca además que no se convierte en estriol, lo que le da un perfil de seguridad en cuanto a estimulación del tejido mamario. Presenta una vida media de eliminación de 24 horas, lo que da la ventaja en los anticonceptivos en cuanto a los olvidos.

Un aspecto además de la contracepción es el perfil de control del ciclo de sangrado que ofrece como nuevo anticonceptivo. En los estudios pivotaes fases 3, la incidencia de lograr ciclos regulares va desde 82 a 94 %, lo que es comparable a otras combinaciones anticonceptivas como la de EE y drospirenona. La incidencia de *spotting* menstrual es de aproximadamente 15 % a los 12 ciclos, con una incidencia de amenorrea de 10 %.

La estrogenoterapia se asocia a aumento del riesgo de trombosis y por lo tanto del riesgo cardiovascular que esto conlleva. Este estrógeno presenta un menor riesgo, esto se debe a un menor aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (54% versus 74 % con EE), sin cambios en la generación trombina y menores cambios en el perfil lipídico . En los estudios pivotaes, en 30289 ciclos de anticoncepción sólo se describe un caso de trombosis venosa profunda. Será necesario seguir conociendo si este mejor perfil de riesgo se mantiene a medida que se extienda su uso. Si se comprueba este hecho será una gran ventaja comparativa con respecto al resto de los estrógenos.

Dentro de los efectos adversos descritos en los estudios pivotaes las incidencia de acné, dismenorrea, alteración del peso, afectación de la libido, tensión mamaria y cefalea es menor a 5%, sin embargo se debe tener presente que la incidencia de estos efectos debe valorar luego de su comercialización en poblaciones más grandes para poder valorar realmente su impacto.

Conclusiones

Estamos frente a un estrógeno prometedor desde el punto de vista teórico farmacológico en cuanto a su perfil de seguridad sobre todo en lo trombogénico y cardiovascular, con una buena tasa del control de los ciclos de sangrado. De todos modos será necesario estar atentos a los estudios poscomercialización y conocer la incidencia de estos efectos en el mundo real.

Cómo citar este artículo

Viroga Stephanie. Un nuevo estrógeno: estetrol . Boletín Farmacológico. [Internet]. Año 2025; volumen 16 (número 2). 1-3

Bibliografía

1. Christian Battipaglia, Lia Feliciello, Alessandro D. Genazzani, Fabio Facchinetti & Giovanni Grandi (2023) Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 19:12, 871-879, DOI: 10.1080/17425255.2023.2279752
2. Creinin MD, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception. 2021 Sep;104(3):222-228
3. Gemzell-Danielsson K, et al Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2022 Jan;129(1):63-71.
4. Jensen JT, et al.Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials Contraception 2022;116:37–43.
5. Foidart JM, et al . The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. AJOG Glob Rep. 2023 Sep 18;3(4):.
6. Douchfils J, et al.Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters.Contraception 2020;102:396–402.
7. EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY 2023, VOL. 19, NO. 12, 871–879
<https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2279752>
8. Ficha técnica AEMPS. Disponible s en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211547001/FT_1211547001.html